

48. Greig, S. L. Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C / S. L. Greig // Drugs. – 2016. – Vol.76, № 16. – P. 1567–1578.

49. Keating, G. M. Ledipasvir/Sofosbuvir: A Review of Its Use in Chronic Hepatitis C / G. M. Keating // Drugs. – 2015. – Vol.75, № 6. – P. 675–685.

50. In Vitro Activity and Resistance Profile of Dasabuvir, a Nonnucleoside Hepatitis C Virus Polymerase Inhibitor / W. Kati [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59, № 3. – P. 1505–1511.

51. Deeks, E. D. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 Infection / E. D. Deeks // Drugs. – 2015. – Vol.75, № 9. – P. 1027–1038.

52. The Real-World Israeli Experience

of Treating Chronic Hepatitis C, Genotype 1 Patients with Advanced Fibrosis with Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir, Dasabuvir with or without Ribavirin: A Large Multi-Center Cohort / E. Zuckerman [et al.] // Journal Of Hepatology. – 2016. – Vol. 64, № 2, Supplement. – P. S137.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической химии
с курсом ФПК и ПК,
e-mail: zharnasek@gmail.com,
Жерносок А. К.

Поступила 13.05.2019 г.

И. А. Малаев, М. Л. Пивовар

АДДИТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

**Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Аддитивные технологии в настоящее время все шире используются в медицине для создания протезов и ортезов, макетов органов и тканей, а также в фармации для производства персонифицированных лекарственных средств. В статье дана краткая характеристика методов аддитивного производства: экструзионного, стереолитографического, порошкового, ламинирования и струйного. Изложены принципы 3D-печати изделий данными методами. Проведен обзор литературных источников, освещающих применение аддитивного производства в медицине и фармации. Выделены наиболее важные в практическом отношении методы 3D-печати, такие как экструзионный (FDM), стереолитографический (SLA, DLP), порошковый (EBM, SLM, SLS, DMLS), а также струйный (3DP). Освещены возможности использования аддитивных технологий для производства лекарственных средств.

Ключевые слова: аддитивные технологии, методы 3D-печати, 3D-технологии в медицине и фармации.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс послойного создания твердого объекта осуществлен впервые в 1986 году американским изобретателем Чарльзом Халлом, тогда же им был запатентован метод 3D-печати и была основана компания «3D Systems». В 1988 году она начала серийное производство 3D-принтеров модели «SLA-250» [1].

Несмотря на столь большой период

времени, 3D-технологии получили широкое коммерческое распространение лишь в начале 2010-х годов, что было обусловлено низкой производительностью, качеством печати, высокой стоимостью оборудования, а также несовершенством цифровых технологий на начальных этапах развития 3D-печати.

Аддитивное производство на сегодняшний день используется в автомобильной, аэрокосмической, пищевой промыш-

ленности, сельском хозяйстве, инженерии, архитектуре и строительстве, географических информатизационных системах (3D-печать физических карт), а также в медицине, фармации и биоинженерии [2].

Активное внедрение аддитивных технологий в медицине и фармации началось в 2015–2016 гг. Они предоставляют большие возможности в создании протезов различных форм, конфигураций и назначения, печати макетов органов и тканей, создания моделей опухолей разной этиологии в целях поэтапного планирования хирургического вмешательства, производства лекарственных средств [1, 3, 4]. Сегодня существуют передовые разработки в области 3D-печати тканей из «клеточных чернил» – культуры клеток, которые впоследствии позволят освоить печать органов, функционально ничем не уступающих донорским [4].

Целью данной работы было проведение обзора современного состояния вопроса использования аддитивных технологий в медицине и фармации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами работы являлись учебная и справочная литература, публикации в специализированных изданиях и интернет-источниках в период с 1981 по 2019 год по заданной тематике. В работе использованы сравнение (эмпирический метод), анализ и синтез (комплексно-комбинированные методы).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3D-печать, или «аддитивное производство» (от англ. additive – добавка), – процесс послойного создания объектов практически любой геометрической формы на основе цифровой модели. Суть 3D-печати сводится к построению объекта последовательно наносимыми слоями, отображающими контуры модели [1, 2].

Процесс печати может применяться как для изготовления опытных образцов с целью их использования на одном из производственных этапов (быстрое прототипирование), так и для изготовления законченных (готовых) изделий (быстрое производство) [1, 2].

Во всех процессах 3D-печати условно можно выделить три основных этапа:

1) Проектирование объекта печати.

2) Получение цифровой 3D-модели изготавливаемого объекта либо с помощью 3D-сканирования, либо методом ручного графического 3D-дизайна, используя пакеты специальных программ.

3) 3D-печать изделия, во время которой принтер считывает 3D-печатный файл (обычно в формате STL), а также, при необходимости, его постобработка (зависит от выбранной методики печати).

На сегодняшний день в технологии 3D-печати существуют следующие методы:

I. Экструзионный:

– технология послойного наплавления (англ. fused deposition modeling – FDM).

II. Стереолитографический:

– лазерная стереолитография (англ. laser stereolithography – SLA);

– цифровая светодиодная проекция (англ. digital light processing – DLP).

III. Порошковый:

– электронно-лучевая плавка (англ. electronbeam melting – EBM);

– выборочная лазерная плавка (англ. selective laser melting – SLM);

– выборочное лазерное спекание (англ. selective laser sintering – SLS);

– прямое лазерное спекание металлов (англ. direct metal laser sintering – DMLS);

– выборочное тепловое спекание (англ. selective heat sintering – SHS).

IV. Ламинирования:

– изготовление объектов методом ламинирования (англ. laminated object manufacturing – LOM).

V. Струйный:

– струйная трехмерная печать (англ. three-dimensional printing – 3DP) [2].

Отличие процессов друг от друга заключается в методе нанесения слоёв и используемых материалах для печати.

I. Экструзионная печать

Технология послойного наплавления (FDM)

Метод послойного наплавления (FDM) – технология аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий из различных полимеров. Печать происходит за счёт экструзии быстрозатвердевающего материала в виде тонких струй либо в виде микрокапель. В экструдере расходный материал нагревается до температуры плавления с последующим

выдавливанием жидкой массы через печатающее сопло, экструдер движется по траектории, соответствующей контурам изделия, что формирует единичный слой. Создание объекта происходит последовательным наплавлением слоев поверх уже напечатанных [7, 8].

Для печати используют различные полимеры: акрилонитрилбутадиенстирол (ABS-пластик), полилактид (PLA), поликарбонат (PC), нейлон (Nylon), поливинилацетат (PVA), полиэтилен высокого давления (HDPE), полифениленсульфон (PPSU), полиэтилентерефталат, модифицированный гликолем (PETG), смеси поликарбоната и ABS-пластика, гибкие полимерные композиции (FLEX) и др. [5, 8].

Из преимуществ данной технологии можно отметить использование в качестве расходных материалов относительно недорогих термопластиков и композитов. Разнообразие материалов для печати предоставляет широкий выбор между определенными прочностными и температурными характеристиками создаваемого объекта. Всё перечисленное сделало метод FDM-печати одним из наиболее простых и доступных для применения в коммерческих и бытовых условиях.

Недостатком метода является ограничение по сложности геометрических форм изготавливаемых объектов, ввиду чего для их печати необходимо обязательное применение специальных структур-опор [5,6]. Также необходимо отметить и то, что поверхность изделия после печати структурирована особым образом и не лишена волнистости, слоистости и шероховатости, из-за чего имеет место обязательное проведение постобработки изделия [9–11].

В настоящее время FDM-технология нашла широкое применение в стоматологии. Данным методом моделируют и изготавливают коронки и мостовидные протезы, диагностические модели, хирургические кондукторы и шаблоны, примерочные виниры, элайнеры, каппы и многое другое [4–6].

FDM-технология нашла применение в 3D-печати таблеток и капсул с целью получения персонализированных лекарственных средств с контролируемым высвобождением действующих веществ. Авторами работ [12–14] доказана возможность модификации высвобождения действующего вещества в процессе производ-

ства индивидуально для каждой таблетки.

В работе [15] описана возможность получения таблеток преднизолона с индивидуальной дозировкой и модифицированным высвобождением. Контроль качества осуществляли методами дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), порошковой рентгенографии (XRPD) и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Доказана высокая точность дозирования и воспроизводимость при изготовлении таблеток, содержащих 2, 3, 4, 5, 7,5 и 10 мг действующего вещества.

Доказана возможность получения твердых дозированных лекарственных форм сложной формы (куб, пирамида, цилиндр, сфера и тор) с использованием гибридной технологии, сочетающей FDM и 3DP-печать. Часть из указанных фигур сложно получить методом прямого прессования, что в перспективе открывает новые возможности для производства твердых лекарственных форм [16].

Вместе с тем, доказаны и недостатки FDM-технологии, связанные в первую очередь с тепловым воздействием на фармацевтические субстанции в процессе печати. Например, в работе [17] описана возможность получения таблеток 4- и 5-аминосалициловой кислот, вспомогательным веществом в которых является поливинилацетат. При контроле качества полученных таблеток установлено, что около 50 % 4-аминосалициловой кислоты разрушалось из-за нагрева при печати.

Опубликованы результаты исследования [18], в котором FDM-печать использовалась для изготовления капсул на основе гидроксипропилцеллюлозы с периодическим высвобождением действующего вещества. Доказана практическая применимость данного подхода, что подтверждается результатами альтернативных исследований [21,22].

Существует ряд исследований антимикробной активности дисков, изготавливаемых для имплантации с помощью FDM-технологии, содержащих в своей структуре лекарственные средства с антибактериальной и цитостатической активностью (например, нитрофурантоин, гентамицин или метотрексат [19]). В качестве вспомогательного вещества в таких случаях выступает либо чистый полилактид (PLA) [20], либо смесь PLA с наночастицами гидроксиапатита [21].

Всё чаще прибегают к 3D-печати в целях планирования хирургического вмешательства благодаря возможности печати любого участка организма с высокой точностью. 3D-модель создаётся на основании данных, полученных с помощью магнитной резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и др. [22,23]. Полученные 3D-модели также используют учреждения образования в качестве наглядных пособий для студентов.

Распространена практика 3D-печати биосовместимыми материалами индивидуальных слуховых аппаратов [5].

II. Стереолитографический метод

1) Стереолитография (SLA)

Стереолитография (SLA) – технология аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий из жидких фотополимерных смол.

Фотополимеризация протекает под воздействием облучения УФ-лазером или иным источником излучения [4], в точках соприкосновения луча лазера и полимера происходит его полимеризация и формирование твёрдых физических объектов [7]. После фотополимеризации предыдущего слоя рабочая платформа погружается в ёмкость с жидкой смолой на расстояние, соответствующее толщине следующего печатного слоя. Далее поверхность нанесённого жидкого фотополимера выравнивается и процесс печати повторяется. После печати изделие промывается с целью удаления неиспользованного в процессе печати материала и, при необходимости, подвергается постобработке в УФ-печи для окончательного затвердевания материала изделия [5, 7, 8].

Из преимуществ технологии можно отметить высокую точность и скорость печати, возможность создания объектов большой геометрической сложности и размеров, простоту в обработке изготовленных изделий, а также низкий уровень шума в процессе печати. Печатные изделия могут обладать различными физическими (например, разнообразие цветовой гаммы) и механическими свойствами (аналоги твёрдых термопластиков, резины и др.).

Из недостатков можно выделить более высокую (по сравнению с FDM-технологией) стоимость используемых материалов, что обуславливает высокую

стоимость получаемого изделия и относительно высокую стоимость оборудования, связанную с необходимостью применения лазера в процессе 3D-печати.

2) Цифровая светодиодная проекция (DLP)

Цифровая светодиодная проекция (DLP) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий, альтернативный стереолитографии. Принципиальным отличием данной технологии от SLA является использование цифрового светодиодного проектора вместо лазерной установки [7, 8].

Данное техническое решение обуславливает более низкую стоимость DLP 3D-принтеров, а также обеспечивает более высокую скорость печати (в SLA-технологии луч лазера последовательно вызывает полимеризацию различных участков формируемого слоя, а цифровой проектор вызывает фотополимеризацию всех участков слоя одновременно).

Несмотря на вышеупомянутые преимущества, из недостатков DLP-технологии следует отметить относительно высокую стоимость расходных материалов.

SLA, как и DLP-технологии, нашли своё применение в челюстно-лицевой хирургии и ортодонтии. 3D-модели костей, коронок, зубных имплантатов и пр. изготавливаются на основе компьютерных исследований (МРТ, КТВР и др.) [4].

III. Порошковый метод

1) Электронно-лучевая плавка (EBM)

Электронно-лучевая плавка (EBM) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий из порошка металла.

EBM-печать происходит в вакуумной камере, в которую подаётся необходимое для печати одного слоя изделия количество материала. Расходным материалом, используемым в EBM-печати, является металлический порошок (например, титан или его сплавы). После разравнивания слоя специальным валиком и удаления излишков порошка происходит сплавление отдельных участков материала с помощью пучка электронов по контуру, тем самым формируется один из слоёв модели. Далее слой опускается вниз на высоту, равную высоте следующего слоя, цикл повторяется необходимое для окончания печати модели количество раз. Готовое изделие

извлекается из камеры, неиспользованный материал удаляется [5–8].

Из преимуществ данной технологии можно отметить относительно высокую точность печати, обусловленную применением «магнитных зеркал», корректирующих траекторию пучка электронов, а также высокую производительность и возможность изготовления сразу нескольких моделей за один цикл печати, отсутствие необходимости в постобработке готовых изделий. Благодаря применению вакуума в процессе печати возможна работа с легкоокисляющимися металлами. Неизрасходованный в процессе печати порошок можно использовать повторно, что позволяет заметно снизить расходы на закупку расходных материалов.

Однако существует и ряд недостатков EBM-технологии. Так, готовые изделия имеют незначительную шероховатость, связанную с максимальной точностью при печати изделий, которая не превышает 0,2 мм, что связано с размерами электронного пучка (0,2–1,0 мм). Существует необходимость применения защитных экранов, вызванная наличием рентгеновского излучения, образующегося в процессе печати. Всё перечисленное приводит к значительным масса-габаритным характеристикам и, как следствие, стоимости оборудования, что делает доступной EBM-технологию только для промышленного производства [8].

Применение титановых сплавов делает возможным применение EBM-технологии в производстве различных медицинских имплантатов. Например, таким образом производят ацетабулярные чашки, коленные суставы и пр. [25, 29].

2) Выборочная лазерная плавка (SLM)

Выборочная лазерная плавка (SLM) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий, в котором для плавки металлического порошка в качестве источника излучения применяются итербиевые волоконные лазеры [5, 6].

Технология SLM-печати в целом похожа на EBM, с той разницей, что процесс протекает в рабочей камере, заполненной инертным газом (например, аргоном), а для сплавления слоев применяется оптический лазер, луч которого позиционируется специальными зеркалами.

Наиболее часто используемыми материалами для печати являются порошковые металлы и сплавы (титан, алюминий, золо-

то, различные виды сталей, кобальт-хромовые сплавы и др.) [7].

Преимуществом технологии является возможность изготовления изделий сложной геометрической формы, в том числе содержащих систему внутренних полостей, снижающих массу изделия без потери эксплуатационных и прочностных свойств, а также возможность повторного применения неизрасходованного в процессе печати порошка, что приводит к сокращению затрат на расходные материалы.

К недостаткам технологии можно отнести дорогостоящую оптику, состоящую из зеркал с золотым и серебряным покрытием, линз, изготовленных из алмазов или германиевых кристаллов, что существенно повышает стоимость оборудования. Применение лазерного луча снижает точность печати изделий (в сравнении, например, с EBM-технологией) ввиду волновых характеристик лазерного луча.

Возможность комбинирования гомогенных и ячеистых структур в одном объекте позволяет создавать имплантаты с пористой поверхностью, способствующей остеоинтеграции (например, тазобедренный и коленный суставы). Данная технология активно применяется в стоматологии для 3Д-печати зубных протезов и имплантатов (изготовление коронок, зубных имплантатов и пр.) [8, 14].

3) Выборочное (SLS) и прямое (DMLS) лазерное спекание металлов

Выборочное (SLS) и прямое (DMLS) лазерное спекание металлов – методы аддитивного производства, используемые для создания моделей, прототипов и готовых изделий из порошкообразного материала, спекаемого с помощью одного или нескольких лазеров (например, углекислотных). В целом SLS и DMLS-технологии являются альтернативными [1–3].

Особенностью технологии является то, что при спекании происходит только частичное расплавление металла, необходимое для закрепления формы, но порошок не плавится полностью, как в SLS-технологии [8]. В остальном принцип построения 3D-модели идентичен EBM процессу.

В качестве материала для печати могут использоваться пластики, металлы и их сплавы (сталь, титан, драгоценные металлы, кобальт-хромовые сплавы и др.), керамика, стекло, композитные и песчаные

смеси. В большинстве случаев для печати используется не порошок металла, а композитные гранулы с тугоплавким ядром и оболочкой из материала с пониженной температурой плавления.

К преимуществам технологии можно отнести большой выбор расходных материалов, возможность повторного использования неизрасходованного в процессе печати материала, а также возможность создания объектов сложной формы (в т.ч. нависающих элементов без создания опорных конструкций).

Недостатками технологии являются невысокая скорость печати, связанная с необходимостью в предварительном подогреве перед спеканием порошка металла, а также необходимость постобработки напечатанных объектов. Также следует отметить, что технология требует применения герметичной камеры и мощного лазера.

SLS и DMLS-технологии активно применяются для печати протезов и имплантатов в стоматологии (коронки, зубные мосты, имплантаты) и травматологии (тазобедренный, коленный суставы) [25, 26, 28].

5) Выборочное тепловое спекание (SHS)

Выборочное тепловое спекание (SHS) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий, основанный на плавке слоев термопластичного или металлического порошка с помощью теплового излучения.

Технология выборочного теплового спекания близка к выборочному лазерному спеканию (SLS). Отличие заключается в использовании тепловой печатающей головки (источником излучения является галогеновая или специальная ИК-лампа) вместо лазерной [7,8]. В качестве расходных материалов, как правило, выступают пластики или легкоплавкие металлы.

Преимуществом SHS-технологии является возможность печати с высокой точностью объектов сложной геометрической формы при отсутствии необходимости в построении опорных конструкций, а также возможность повторного использования неизрасходованного в процессе печати порошка. Широкий выбор расходных материалов и относительно невысокая стоимость оборудования обуславливают возможность применения SHS-технологии и в домашних 3D-принтерах.

К недостаткам SHS-технологии нуж-

но отнести низкую энергоемкость SHS-принтеров, ограничивающую выбор расходного материала (печать происходит в основном легкоплавкими материалами), а также необходимость постобработки напечатанных изделий (например, путем обжига) для повышения прочностных характеристик изделий.

SHS-технология не применяется для изготовления имплантатов из-за повышенной хрупкости получаемых изделий, однако её применение возможно для печати макетов костей, органов и прочего, используемого как наглядное пособие для студентов учреждений образования [5, 6].

IV. Метод ламинирования

Изготовление объектов методом ламинирования (LOM) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий, в котором происходит последовательное склеивание листового материала (например, бумаги) с формированием контура каждого слоя с помощью лазера.

Лист расходного материала с клеевым слоем наносится на рабочую поверхность, далее лазер вырезает контур печатаемого слоя объекта. Лишний материал режется на секции для простоты удаления. Платформа с заготовкой опускается вниз; цикл повторяется необходимое количество раз. Как правило, после печати необходима постобработка полученной модели (сверление, шлифовка и др.).

В качестве материалов для печати в данной технологии могут использоваться обычная или ламинированная бумага, картон, полимерные пленки, композиты, металлическая фольга, тонкие листы керамики [7, 8].

Из преимуществ описываемой технологии необходимо отметить низкую себестоимость печати благодаря цене и доступности расходных материалов, возможность цветной печати объектов, а также относительно высокую точность и прочность получаемых объектов в поперечном направлении (по физическим свойствам модели приближаются к древесине), благодаря чему в данной технологии существует возможность изготовления относительно крупных моделей.

К недостаткам технологии нужно отнести невысокую прочность изделий в продольном направлении, а также повы-

шенную шероховатость изделия, из-за чего необходима его постобработка.

Технология LOM нашла применение для создания прототипов костей, органов, протезов и пр., модели которых получены в результате исследований организма методами МРТ, КТБР и др. [24, 25].

V. Струйный метод (3DP)

Струйная трехмерная печать (3DP) – метод аддитивного производства моделей, прототипов и готовых изделий, в котором на порошок, наносимый последовательно тонким слоем на рабочую поверхность с помощью печатающей головки, наносится связующий материал, благодаря чему частицы склеиваются между собой и образуют слой будущей 3D-модели. Цикл повторяется необходимое для построения изделия количество раз [5–8].

В качестве расходных материалов в данном методе печати используют различные порошки: гипс, пластики, песчаные смеси и металлы.

Преимуществами технологии являются высокая скорость печати, возможность получения изделий сложной геометрической формы при отсутствии необходимости в построении опорных структур, относительно невысокая стоимость расходных материалов, возможность добавления в процессе печати красителей, уплотнителей и пр. Простота технологии позволяет применять данные 3D-принтеры даже на любительском уровне в домашних условиях.

К недостаткам технологии можно отнести низкую прочность (хрупкость) изготавливаемых изделий, а также необходимость постобработки напечатанных объектов.

Для осуществления биопечати существует разновидность 3DP-технологии под названием «капельная/струйная печать» или технология «Подача по требованию» (англ. drop on demand – DOD), которая применяется для послойного нанесения культуры живых клеток с целью построения органических тканей и органов [11, 27–29].

На сегодняшний день существует ряд исследований, посвященных 3D-печати для изготовления имплантатов (например, из полиактидамида; микропористого кальция фосфата и гидроксиапатита; биокерамики и поливинилового спирта) с одним или несколькими лекарственными

средствами, инкорпорированными в их структуру. Примером могут служить имплантаты, приспособленные для лечения туберкулёза костей, содержащие в себе комплекс лекарственных средств изониазид-рифампицин [30], левофлоксацин [31], левофлоксацин-рифампицин [32], ванкомицин-офлоксацин-тетрациклин [33], дексаметазон [34] и обеспечивающие их программируемое высвобождение [35].

С помощью 3DP-технологии существует возможность печати таблеток с заданной микроструктурой и текстурой поверхности в процессе их послойного изготовления, за счёт чего реализуется персонализация лекарственного средства и его контролируемое высвобождение [39, 40]. Примером могут служить исследования [36], посвященные оценке возможности получения твердых дозированных лекарственных форм (в т.ч. и методом 3D-печати) с модифицированным высвобождением. В качестве основы для печати таблеток использовалась композиция сополимеров на основе метакриловой кислоты и метакриловых / акриловых эфиров или их производных с торговой маркой Eudragit. Комбинируя различные по свойствам марки полимера и вводя в получаемые композиции маркерные соединения (хлорофенирамин или флуоресцеин), авторы доказали возможность получения таблеток, высвобождающих действующие вещества в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Также опубликованы данные [37] о возможности использования данной полимерной композиции либо этилцеллюлозы для получения таблеток с модифицированным высвобождением ацетаминофена, покрытых оболочкой. При этом процесс формирования оболочки таблетки осуществляется одновременно с печатью самой таблетки.

Описана методика получения таблеток ацетаминофена с ускоренным высвобождением [38]. Полученная авторами лекарственная форма представляла таблетки с жесткой легко смачиваемой поверхностью, а внутри таблеток содержался быстро растворимый порошок. Полученные таким образом таблетки распадались в течение 21,8 сек.

С помощью 3DP-технологии возможна 3D-печать таблеток и капсул с использованием не только специфических материалов, но и широко используемых на

фармацевтических производствах. Например, в работе [41] показана возможность получения таблеток из одних и тех же исходных ингредиентов с моделированием различных механизмов высвобождения. Доказано, что данной технологией можно производить твердые лекарственные формы, содержащие более 10^{-12} молей фармацевтической субстанции на таблетку.

В работе [42] описаны результаты исследований, посвященных созданию лекарственных форм с комбинированным высвобождением. *In vitro* доказана возможность получения таблеток хлорфенирамина малеата с немедленным и последующим пролонгированным высвобождением, а также с импульсным высвобождением через заданные промежутки времени.

Технология 3DP-печати также применяется для изготовления различных имплантатов (костей, зубов, зубных мостов и пр.) [43–45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В статье представлена краткая характеристика методов аддитивного производства: экструзионного, стереолитографического, порошкового, ламинирования и струйного. Описаны их основные особенности, изложены принципы 3D-печати изделий данными методами.

2. Проведён обзор литературных источников, освещающих применение аддитивного производства в медицине. Исходя из полученной информации можно выделить наиболее важные в практическом отношении методы 3D-печати, такие как экструзионный (FDM), стереолитографический (SLA, DLP), порошковый (EBM, SLM, SLS, DMLS), а также струйный (3DP).

3. Наиболее часто используемыми методами 3D-печати в фармации являются методы FDM и 3DP. С их помощью получают лекарственные средства в виде твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы) для персонализированного применения.

SUMMARY

I. A. Malayeu, M. L. Pivavar
ADDITIVE TECHNOLOGIES:
APPLICATION IN MEDICINE
AND PHARMACY

Additive technologies now find wider

application in medicine to create prostheses and orthoses, models of organs and tissues and also in pharmacy for the production of personalized medicines. The article gives a brief description of the additive production methods: extrusive, stereolithographic, powder, lamination and inkjet ones. The main features of 3D-printing of the products by these methods are stated. A review of literary sources covering the use of additive production in medicine and pharmacy is made. The most important, relating to practice, 3D printing methods are defined, such as extrusive (FDM), stereolithographic (SLA, DLP), powder (EBM, SLM, SLS, DMLS) as well as an inkjet one (3DP). The possibilities of using additive technologies for the production of medicines are highlighted.

Keywords: additive technologies, 3D printing methods, 3D technologies in medicine and pharmacy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аддитивные технологии – динамично развивающееся производство / О. Н. Гончаров [и др.] // Инженер. вестн. Дона. – 2016. – № 4. – С. 3–15.

2. Шкуро, А. Е. Технологии и материалы 3D-печати [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. Е. Шкуро, П. С. Кривоногов. – Екатеринбург: Урал. гос. лесотехн. ун-т, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Режим доступа: <http://elar.usfeu.ru/bitstream/123456789/6617/1/Shkuro.pdf>. – Дата доступа: 14.05.2019.

3. Cardiac 3D-printing and its future directions / M. Vukicevic [et al.] // JACC. Cardiovasc. Imaging. – 2017 Feb. – Vol. 10, № 2. – P. 171–184.

4. Ибрагим, Э. Р. Метод планирования трансгингивальной дентальной имплантации без помощи аддитивной технологии / Э. Р. Ибрагим // Вестник Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 48–50.

5. New chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products / J. Norman [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2016. – № 3. – P. 1–51.

6. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges / M. A. Alhnan [et al.] // Pharm Res. – 2016. – Vol. 33, № 8. – P. 1817–1832.

7. Patient acceptability of 3D print-

ed medicines / A. Goyanes [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2017. – Vol. 530, № 1. – P. 71–78.

8. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release / M. Kyobula [et al.] // *Journal of Controlled Release.* – 2017. – № 6. – P. 1–29.

9. Езерская, А. А. Изучение оптимальных условий постобработки органическими растворителями изделий, полученных при 3D-печати / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации* / под ред. Щастного А.Т. – Витебск: ВГМУ, 2018. – С. 752–753.

10. Езерская, А. А. Определение оптимальных условий постобработки изделий, полученных при 3D-печати / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2019. – Том 18, № 2. – С. 96–101.

11. Петрова, Г. Н. Эффективность повышения качества изделий из поликарбоната термообработкой / Г.Н. Петрова // *Труды ВИАМ.* – 2017. – № 9. – С. 45–55.

12. Pietrzak, K. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. / K. Pietrzak, A. Isreb, M. A. Alhnan // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 96. – P. 380–387.

13. Masood, S. H. Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices / S. H. Masood // *Assem Autom.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 215–221.

14. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets / A. Goyanes [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2014. – Vol. 476, № 1. – P. 88–92.

15. Skowrya, J. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing / J. Skowrya, K. Pietrzak, M. A. Alhnan // *Eur. J. Pharm. Sci.: Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 68. – P. 11–17.

16. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets / A. Goyanes [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2015. – Vol. 494, № 2. – P. 57–63.

17. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets / A. Goyanes [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2014. – Vol. 89. – P. 157–162.

18. 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs / A. Melocchi [et al.] // *J. Drug. Deliv. Sci. Tec.* – 2015. – Vol. 30, Part. B. – P. 360–367.

19. Antibiotic and chemotherapeutic enhanced three-dimensional printer filaments and constructs for biomedical applications / J. A. Weisman [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2015. – Vol. 10. – P. 357–370.

20. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation / N. Sandler [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2014. – Vol. 459. – № 1–2. – P. 62–64.

21. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing. / W. Wu [et al.] // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 1530–1536.

22. Chya, Y. L. Current and emerging applications of 3D printing in medicine / Y. L. Chya, M. Guvendiren // *Biofabrication.* – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 56–61.

23. Василюк, В. П. Использование аддитивных технологий при восстановлении дефектов лицевого скелета / В. П. Василюк, Г. И. Штраубе, В. А. Четвертных // *Пермский медицинский журнал.* – 2013. – № 3. – С. 60–65.

24. Арапова, И. А. 3D-печать в челюстно-лицевой хирургии / И. А. Арапова, П. А. Кучерова // *Глав. врач юга России.* – 2017. – № 5. – С. 13–15.

25. Горбатов, Р. О. Тотальное эндопротезирование коленного сустава с использованием виртуального прототипирования и аддитивных технологий / Р. О. Горбатов // *Современные технологии в медицине.* – 2018. – № 10. – С. 146–154.

26. Горбатов, Р. О. Разработка технологии создания индивидуальных ортезов для иммобилизации суставов верхней конечности с помощью 3D-печати / Р. О. Горбатов, А. А. Казаков, А. Д. Романов // *Вестник ВолгГМУ.* – 2018. – № 3. – С. 124–128.

27. Котельников, Г. П. Тестирование аддитивных материалов на культурах клеток фибропластов человека / Г. П. Котельников // *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского.* – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 67–73.

28. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. / B. M. Wu [et al.] // *J. Control. Release.* – 1996. – Vol. 40. – № 1–2. – P. 77–87.

29. Qin, Y. Additive manufacturing of biodegradable metals: Current research status and future perspectives / Y. Qin // *Acta Biomaterialia.* – 2019. – № 4. – P. 23–29.

30. A programmed release multi-drug implant fabricated by three-dimensional printing

- technology for bone tuberculosis therapy / W. W. Zheng [et al.] // *Biomed. Mater.* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 65–105.
31. Zheng, W. W. The controlled-releasing drug implant based on the three dimensional printing technology: Fabrication and properties of drug releasing in vivo / W. W. Zheng, Q. X. Guo, W. Huang // *J. Wuhan Univ. Technol.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 977–981.
32. Novel drug delivery devices for providing linear release profiles fabricated by 3DP / D. G. Yu [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 370, № 1–2. – P. 160–166.
33. Low temperature direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices / U. Gbureck [et al.] // *J. Control Release.* – 2007. – Vol. 122, № 2. – P. 173–180.
34. Threedimensional printing of hierarchical and tough mesoporous bioactive glass scaffolds with a controllable pore architecture, excellent mechanical strength and mineralization ability / C. Wu [et al.] // *Acta Biomater.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 2644–2650.
35. Petrak, M. Antimicrobial articles produced by additive manufacturing / M. Petrak, L. Rodgers // In.: Google Patents. – 2014. – Vol. 42. – P. 43–51.
36. Satish, K. S. Eudragit and its pharmaceutical significance [Electronic resource] / K. S. Satish, S. Harikumar // Research Gate. – 2009. – Mode of access: https://www.researchgate.net/publication/228097715_Eudragit_and_its_Pharmaceutical_Significance. – Date of access : 17.05.2019.
37. Tablets with material gradients fabricated by three-dimensional printing / D. G. Yu [et al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – Vol. 96, № 9. – P. 2446–2456.
38. A novel fast disintegrating tablet fabricated by three-dimensional printing / D. G. Yu [et al.] // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 1530–1536.
39. Аддитивные технологии для фармацевтики / И. А. Наркевич [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2018. – Т. 51, № 11. – С. 40–44.
40. Rodriguez-Salvador, M. Additive Manufacturing in Healthcare / M. Rodriguez-Salvador // *Foresight and STI Governance.* – 2012. – № 2. – P. 47–55.
41. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printin / W. E. Katstra [et al.] // *J. Control. Release.* – 2000. – Vol. 66, № 1. – P. 1–9.
42. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printin / C. W. Rowe [et al.] // *J. Control. Release.* – 2000. – Vol. 66, № 1. – P. 11–17.
43. Goyanes, A. 3D printing of modified-release aminosalicylate tablets / A. Goyanes // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2014. – Vol. 89. – P. 157–158.
44. Pietrzak, K. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets / K. Pietrzak, A. Isreb, M. A. Alhnan // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2015. – Vol. 96. – P. 380–387.
45. Water, J. J. Three-dimensional printing of drug-eluting implants: preparation of an antimicrobial polylactide feedstock material / J. J. Water // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 104, № 3. – P. 1099–1107.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии
тел. моб.: +375-29-711-39-57,
e-mail: mikle_n@tut.by,
Пивовар М.Л.

Поступила 22.05.2019 г.